

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de empagliflozina y 5 mg de linagliptina.

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de empagliflozina y 5 mg de linagliptina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo pálido con forma de arco triangular, de caras planas y con borde biselado. Una cara está grabada con el logotipo de la compañía Boehringer Ingelheim y la otra está grabada con “10/5” (dimensiones del comprimido: 8 mm cada cara).

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color rosa pálido con forma de arco triangular, de caras planas y con borde biselado. Una cara está grabada con el logotipo de la compañía Boehringer Ingelheim y la otra está grabada con “25/5” (dimensiones del comprimido: 8 mm cada cara).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Glyxambi es una combinación a dosis fijas de empagliflozina y linagliptina que está indicado en adultos de 18 años de edad o mayores con diabetes *mellitus* tipo 2:

- para mejorar el control glucémico cuando la metformina y/o una sulfonilurea (SU) y uno de los principios activos de Glyxambi no logren un control glucémico adecuado.
- cuando ya estén siendo tratados con la combinación por separado de empagliflozina y linagliptina.

(Ver las secciones 4.2, 4.4, 4.5 y 5.1 para consultar los datos disponibles en las diferentes combinaciones estudiadas).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada es de 1 comprimido recubierto con película de Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg de empagliflozina más 5 mg de linagliptina) una vez al día.

En los pacientes que toleren esta dosis inicial y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 1 comprimido recubierto con película de Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg de empagliflozina más 5 mg de linagliptina) una vez al día.

Cuando Glyxambi se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, se puede considerar una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.8).

Los pacientes que cambien de empagliflozina (ya sea la dosis diaria de 10 mg o 25 mg) y linagliptina (dosis diaria de 5 mg) a Glyxambi deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y linagliptina en la combinación a dosis fija que en los comprimidos por separado. Se debe seguir con la dosis de metformina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Debido a su mecanismo de acción, una disminución de la función renal dará lugar a una reducción de la eficacia de la empagliflozina (ver secciones 4.4 y 5.1).

- No se precisa un ajuste de la dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 ml/min/1,73 m² o un aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 60 ml/min.
- El tratamiento con Glyxambi no se debe iniciar en pacientes con una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl < 60 ml/min.
- En pacientes que toleran Glyxambi cuya TFGe descienda de forma sistemática por debajo de 60 ml/min/1,73 m² o con un CrCl por debajo de 60 ml/min, la dosis de Glyxambi se debe ajustar o mantener en 10 mg de empagliflozina más 5 mg de linagliptina una vez al día.
- El tratamiento se debe interrumpir cuando la TFGe esté de forma sistemática por debajo de 45 ml/min/1,73 m² o el CrCl esté de forma sistemática por debajo de 45 ml/min (ver secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).
- Glyxambi no se debe utilizar en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes sometidos a diálisis, pues no se espera que empagliflozina vaya a ser eficaz en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

La exposición a empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave y la experiencia terapéutica en estos pacientes es limitada (ver sección 5.2). Por tanto, el uso de Glyxambi no se recomienda en esta población.

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada se debe tener en cuenta la función renal y el riesgo de hipovolemia (ver secciones 4.4 y 4.8). Debido a que la experiencia en pacientes de 75 años o mayores es muy limitada no se recomienda iniciar el tratamiento con Glyxambi en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Glyxambi en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos de Glyxambi son administrados por vía oral y se pueden tomar con o sin alimentos a cualquier hora del día a intervalos regulares. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. Si se olvida una dosis y quedan 12 horas o más hasta la siguiente dosis, esta debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. La siguiente dosis se debe tomar a la hora habitual. Si se olvida una dosis y quedan menos de 12 horas hasta la siguiente dosis, esta se debe omitir y la siguiente dosis se debe tomar a la hora habitual. No se debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2), a cualquier otro inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Glyxambi no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética (CAD)

Glyxambi no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Se han notificado casos raros de CAD, incluidos casos potencialmente mortales, en ensayos clínicos y durante la poscomercialización en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida la empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico, con un ascenso moderado en los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si la CAD puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina.

El riesgo de CAD se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Se debe evaluar a los pacientes de forma inmediata para detectar la cetoacidosis en caso que aparezcan estos síntomas, independientemente del nivel de glucosa en sangre.

En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente.

Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes hospitalizados para intervenciones quirúrgicas mayores o enfermedades médicas graves y agudas. En ambos casos, el tratamiento con empagliflozina se puede reiniciar una vez se haya estabilizado el estado del paciente.

Antes de iniciar empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de CAD son aquellos pacientes con una baja reserva de células beta funcionales (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, por sus siglas en inglés) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 en pacientes con CAD previa mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar empagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de ensayos clínicos sugieren que la CAD se produce con frecuencia cuando se trata a pacientes con diabetes tipo 1 con inhibidores del SGLT2.

Uso con medicamentos que se sabe que provocan hipoglucemia

Empagliflozina y linagliptina en monoterapia mostraron una incidencia de hipoglucemia comparable al placebo cuando se usaron en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos con efecto hipoglucemiante no conocido (p. ej., metformina, tiazolidinedionas). Cuando se usaron en combinación con antidiabéticos con efecto hipoglucemiante conocido (p. ej., sulfonilureas y/o insulina), la incidencia de hipoglucemia de ambos fármacos aumentó (ver sección 4.8).

No se dispone de datos acerca del riesgo hipoglucémico de Glyxambi cuando se utiliza con insulina y/o sulfonilurea. No obstante, se recomienda precaución cuando se use Glyxambi en combinación con antidiabéticos. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea o de la insulina (ver secciones 4.2 y 4.5).

Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) se ha asociado a un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Hay notificaciones poscomercialización de pancreatitis aguda en pacientes que toman linagliptina. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda.

Si hay sospechas de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Glyxambi; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Glyxambi. Se tomarán las debidas precauciones en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Monitorización de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal (ver secciones 4.2, 5.1 y 5.2). Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal:

- antes de iniciar el tratamiento con Glyxambi y periódicamente durante el tratamiento, al menos una vez al año,
- antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² o un CrCl < 60 ml/min, puede ser necesario no iniciar, ajustar la dosis o suspender el tratamiento con Glyxambi (para más información, ver sección 4.2). El tratamiento con Glyxambi se debe interrumpir cuando la TFGe se encuentre de forma sistemática por debajo de 45 ml/min/1,73 m² o el CrCl se encuentre de forma sistemática por debajo de 45 ml/min. Glyxambi no se debe utilizar en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes sometidos a diálisis, pues no se espera que la empagliflozina vaya a ser eficaz en estos pacientes (ver sección 5.2).

Uso en pacientes con riesgo de hipovolemia

De acuerdo al mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede provocar una disminución moderada de la presión arterial (ver sección 5.1). Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la empagliflozina pudiera suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento antihipertensivo (p. ej., tiazidas o diuréticos del asa, ver también sección 4.5) con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o mayores.

En caso de enfermedades que puedan conducir a una pérdida de líquidos (por ejemplo, una enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización de la volemia (por ejemplo, exploración física, medición de la presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo el hematocrito) y de los electrolitos en el caso de pacientes que reciben empagliflozina. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con Glyxambi hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones del tracto urinario

En ensayos clínicos con Glyxambi, la incidencia de infecciones del tracto urinario fue, en general, similar entre los pacientes tratados con Glyxambi y los pacientes tratados con empagliflozina o linagliptina. Las frecuencias fueron comparables con la incidencia de infecciones del tracto urinario en ensayos clínicos con empagliflozina (ver sección 4.8).

La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como efecto adverso fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en los tratados con placebo, y mayor en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (ver sección 4.8). Las infecciones complicadas del tracto urinario (por ejemplo, pielonefritis o urosepsis) ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con placebo. No se notificaron pielonefritis ni urosepsis en los ensayos clínicos en pacientes tratados con Glyxambi. Sin embargo, en el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con Glyxambi.

Lesión hepática

Se han notificado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina en ensayos clínicos. No se ha establecido una relación causal entre la empagliflozina y la lesión hepática.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia con empagliflozina en la clase I-II de la New York Heart Association (NYHA) es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con empagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Análisis de orina

Debido al mecanismo de acción de empagliflozina, los pacientes que están tomando Glyxambi presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina.

Pacientes de edad avanzada

Se notificó un mayor riesgo de reacciones adversas por hipovolemia en pacientes de 75 años de edad o mayores, tratados con empagliflozina, especialmente a 25 mg/día (ver sección 4.8). La experiencia terapéutica con Glyxambi es limitada en pacientes mayores de 75 años de edad y, no se dispone de experiencia en pacientes de 85 años de edad o mayores. No se recomienda iniciar el tratamiento con Glyxambi en esta población (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Glyxambi y otros medicamentos. No obstante, estos estudios se han realizado con los principios activos individuales.

De acuerdo a los resultados de estudios farmacocinéticos, no se recomienda ajustar la dosis de Glyxambi cuando se administre conjuntamente con medicamentos recetados de forma habitual, excepto los que se mencionan a continuación.

Interacciones farmacodinámicas

Insulina y sulfonilureas

La insulina y las sulfonilureas pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, se puede necesitar una dosis más baja de insulina o de sulfonilureas para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando estos se usan en combinación con Glyxambi (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Diuréticos

Empagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre la empagliflozina

Empagliflozina se excreta principalmente inalterada. Una pequeña fracción se metaboliza a través de las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas (UGT); por lo tanto, no se espera un efecto clínicamente relevante de los inhibidores de las UGT sobre empagliflozina (ver sección 5.2). No se ha estudiado el efecto de la inducción de la UGT sobre la empagliflozina. La administración conjunta con inductores conocidos de las enzimas UGT se debe evitar debido al riesgo de que disminuya la eficacia de empagliflozina.

La administración conjunta de empagliflozina con probenecid, un inhibidor de las enzimas UGT y del OAT3, dio lugar a un aumento del 26 % en las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de empagliflozina y a un aumento del 53 % en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Un estudio de interacción con gemfibrozil, un inhibidor *in vitro* de los transportadores OAT3 y OATP1B1/1B3, mostró que la C_{max} de empagliflozina aumentaba en un 15 % y el AUC aumentaba en un 59 % después de la administración conjunta. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

La inhibición de los transportadores OATP1B1/1B3 mediante la administración conjunta con rifampicina dio lugar a un aumento del 75 % en la C_{max} y un aumento del 35 % en el AUC de la empagliflozina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

Los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos sugieren que la farmacocinética de la empagliflozina no se vio afectada por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Efectos de la empagliflozina sobre otros medicamentos

Los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos sugieren que la empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la metformina, la glimepirida, la pioglitazona, la sitagliptina, la linagliptina, la simvastatina, la warfarina, el ramipril, la digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales.

Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina

La administración conjunta de rifampicina disminuyó la exposición de linagliptina en un 40 %, lo que sugiere que la eficacia de linagliptina se puede ver reducida cuando se administra en combinación con un inductor potente de la glicoproteína-P (gp-P) o de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP), en particular si estos se administran a largo plazo (ver sección 5.2). No se ha estudiado la administración conjunta con otros inductores potentes de la gp-P y del CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

La administración conjunta de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y del CYP3A4, aumentó el AUC y la C_{max} de linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones libres, que suelen ser menores al 1 % a la dosis terapéutica de linagliptina, se incrementaron entre 4 y 5 veces tras la administración conjunta con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P/del CYP3A4.

Los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos sugieren que la farmacocinética de linagliptina no se vio influida por la administración conjunta de metformina y glibenclamida.

Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos

La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo débil y de débil a moderado, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP. La linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve.

La linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclamida, simvastatina, pioglitazona, warfarina, digoxina, empagliflozina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, gp-P y transportadores de cationes orgánicos (OCT).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de Glyxambi sobre el embarazo, la lactancia y la fertilidad. Los efectos relacionados con los principios activos individuales se describen a continuación.

Embarazo

No hay datos sobre el uso de empagliflozina y linagliptina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales muestran que la empagliflozina y la linagliptina atraviesan la placenta durante la última fase de la gestación, pero no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano con empagliflozina o linagliptina (ver sección 5.3). Los estudios realizados en animales con empagliflozina han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Glyxambi durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de la empagliflozina y linagliptina en la leche materna. Los datos preclínicos disponibles en animales han mostrado que la empagliflozina y la linagliptina se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Glyxambi no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de Glyxambi o de los principios activos individuales en la fertilidad humana. Los estudios preclínicos con empagliflozina y linagliptina en monoterapia no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Glyxambi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, sobre todo cuando Glyxambi se use en combinación con otros medicamentos antidiabéticos que se sabe que provocan hipoglucemia (p. ej., insulina y sus análogos, sulfonilureas).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue la infección del tracto urinario (7,5 % con Glyxambi 10 mg empagliflozina/5 mg linagliptina y 8,5 % con Glyxambi 25 mg empagliflozina/5 mg linagliptina) (ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Las reacciones adversas más graves fueron cetoacidosis (< 0,1 %), pancreatitis (0,2 %), hipersensibilidad (0,6 %) e hipoglucemia (2,4 %) (ver sección 4.4).

En general, el perfil de seguridad de Glyxambi estuvo en línea con los perfiles de seguridad de los principios activos individuales (empagliflozina y linagliptina). No se identificaron reacciones adversas adicionales con Glyxambi.

Las reacciones adversas que se muestran en la tabla siguiente (ver Tabla 1) se listan según el sistema de clasificación de órganos y se basan en los perfiles de seguridad de empagliflozina y linagliptina en monoterapia. La información acerca de las reacciones adversas no notificadas en los ensayos clínicos con Glyxambi se basa en la experiencia de empagliflozina y linagliptina. Las reacciones adversas marcadas con un asterisco (*) se tratan de forma más ampliada en la sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” a continuación.

Tabla de reacciones adversas

Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacción adversa

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Infección del tracto urinario ^{1,*} Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1,*} Nasofaringitis ²
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes Poco frecuentes	Hipersensibilidad ² Angioedema ³ , urticaria ³
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes Raras	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)* Cetoacidosis diabética ^{4,#}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos ²
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes Raras	Pancreatitis ² Ulceración de la boca ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Frecuentes frecuencia no conocida	Prurito ¹ Exantema ³ Penfígoide bulloso ³
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipovolemia ^{1,*}
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes Poco frecuentes	Aumento de la micción ^{1,*} Disuria ¹
Exploraciones complementarias	Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes	Aumento de la amilasa ² Aumento de la lipasa ² Aumento del hematocrito ^{1,5} Aumento de los lípidos séricos ^{1,6} Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la tasa de filtración glomerular ^{1,*}

¹ derivado de las experiencias con empagliflozina

² derivado de las experiencias con linagliptina

³ derivado de la experiencia poscomercialización con linagliptina

⁴ derivado de la experiencia poscomercialización con empagliflozina

⁵ Los cambios medios respecto al valor basal en el hematocrito fueron del 3,3 % y del 4,2 % para Glyxambi 10 mg/5 mg y 25 mg/5 mg, respectivamente, en comparación con el 0,2 % para placebo. En un ensayo clínico con empagliflozina, los valores del hematocrito volvieron a los valores iniciales tras un periodo de seguimiento de 30 días después de detener el tratamiento.

⁶ Las medias de los incrementos porcentuales respecto a los valores basales para Glyxambi 10 mg/5 mg y 25 mg/5 mg frente a placebo, respectivamente, fueron colesterol total 3,2 % y 4,6 % frente a 0,5 %; colesterol HDL 8,5 % y 6,2 % frente a 0,4 %; colesterol LDL 5,8 % y 11,0 % frente a 3,3 %; triglicéridos -0,5 % y 3,3 % frente a 6,4 %.

ver sección 4.4

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

En ensayos clínicos agrupados de Glyxambi en pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico inadecuado con el tratamiento de base con metformina, la frecuencia de los acontecimientos hipoglucémicos notificados fue del 2,4 %. La incidencia de acontecimientos hipoglucémicos confirmados fue baja (< 1,5 %). No hubo diferencias destacables en la incidencia en pacientes tratados con diferentes dosis de Glyxambi en comparación con el tratamiento con empagliflozina o linagliptina.

Un paciente al que se le administró Glyxambi presentó un acontecimiento hipoglucémico mayor

(definido como un acontecimiento que requirió asistencia) confirmado (definido por el investigador) en los ensayos clínicos controlados con placebo o con tratamiento activo (frecuencia general del 0,1 %).

De acuerdo a la experiencia con empagliflozina y linagliptina, se espera un aumento del riesgo de hipoglucemia con el tratamiento conjunto de insulina y/o sulfonilurea (ver sección 4.4 y la información a continuación).

Hipoglucemia con empagliflozina

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los estudios correspondientes y fue similar para empagliflozina y placebo como monoterapia, como tratamiento de adición a metformina y como tratamiento de adición a pioglitazona +/- metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia aumentó en pacientes tratados con empagliflozina en comparación con placebo cuando se administró como tratamiento de adición a metformina más sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1 %, empagliflozina 25 mg: 11,5 %, placebo: 8,4 %), y como tratamiento de adición a insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 19,5 %, empagliflozina 25 mg: 27,1 %, placebo: 20,6 % durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no se pudo ajustar; empagliflozina 10 mg: 36,1 %, empagliflozina 25 mg: 34,8 %, placebo 35,3 % a lo largo del ensayo de 78 semanas).

Hipoglucemia mayor con empagliflozina (acontecimientos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con acontecimientos de hipoglucemia mayor fue baja (< 1 %) y similar para empagliflozina y placebo en monoterapia, como tratamiento de adición a metformina y como tratamiento de adición a pioglitazona +/- metformina.

La frecuencia de pacientes con acontecimientos hipoglucémicos mayores aumentó en pacientes tratados con empagliflozina en comparación con placebo cuando se administró como tratamiento de adición a la metformina más sulfonilurea, o como tratamiento de adición a la insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 0 %, empagliflozina 25 mg: 1,3 %, placebo: 0 % durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando la insulina no se pudo ajustar; empagliflozina 10 mg: 0 %, empagliflozina 25 mg: 1,3 %, placebo 0 % a lo largo del ensayo de 78 semanas).

Hipoglucemia con linagliptina

La reacción adversa notificada con más frecuencia en los ensayos clínicos con linagliptina fue la hipoglucemia, observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea (22,9 % frente a un 14,8 % en el placebo).

Las hipoglucemias en los estudios controlados con placebo (10,9 %; N = 471) fueron leves (80 %; N = 384), moderadas (16,6 %; N = 78) o graves (1,9 %; N = 9).

Infecciones del tracto urinario

En ensayos clínicos con Glyxambi, no hubo diferencias notables en la frecuencia de infecciones del tracto urinario en pacientes tratados con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %) en comparación con los pacientes tratados con empagliflozina y linagliptina. Las frecuencias han sido comparables a las notificadas a partir de los ensayos clínicos con empagliflozina (ver también sección 4.4).

En ensayos con empagliflozina, la frecuencia global de infecciones del tracto urinario fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y con placebo (7,6 %) y mayor en pacientes tratados con empagliflozina 10 mg (9,3 %). De manera similar al placebo, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del tracto urinario. La intensidad de las infecciones del tracto urinario fue similar al placebo para las notificaciones de intensidad leve, moderada y grave. Las infecciones del

tracto urinario se notificaron con más frecuencia en las mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo, pero no en el caso de los hombres.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

En los ensayos clínicos con Glyxambi, las infecciones genitales en pacientes tratados con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %) se notificaron con mayor frecuencia que para linagliptina pero con menos frecuencia que para empagliflozina. En general, las frecuencias para Glyxambi han sido comparables a las notificadas a partir de los ensayos clínicos con empagliflozina.

En los ensayos con empagliflozina, la moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia para empagliflozina 10 mg (4,1 %) y empagliflozina 25 mg (3,7 %) en comparación con placebo (0,9 %). Estas infecciones se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo, y la diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en el caso de los hombres. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada, y ninguna fue grave.

Aumento de la micción

En los ensayos clínicos con Glyxambi, el aumento de la micción en pacientes tratados con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %) se notificó con mayor frecuencia que para linagliptina y con una frecuencia similar a la de empagliflozina. En general, las frecuencias para Glyxambi han sido comparables a las notificadas a partir de los ensayos clínicos con empagliflozina.

En los ensayos clínicos con empagliflozina, el aumento de la micción (incluyendo los términos predefinidos polaquiuria, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 3,4 %, empagliflozina 25 mg: 3,2 %) en comparación con placebo (1,0 %). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve a moderada. La frecuencia notificada de nocturia fue comparable entre placebo y empagliflozina (< 1 %).

Hipovolemia

En ensayos clínicos con Glyxambi, no hubo diferencias notables en la frecuencia de hipovolemia en pacientes tratados con Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %) en comparación con los pacientes tratados con empagliflozina y linagliptina. Las frecuencias han sido comparables a las notificadas a partir de los ensayos clínicos con empagliflozina.

En los ensayos clínicos con empagliflozina, la frecuencia global de hipovolemia (incluyendo los términos predefinidos presión arterial (ambulatoria) disminuida, presión arterial sistólica disminuida, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 0,5 %, empagliflozina 25 mg: 0,3 %) y con placebo (0,3 %). La frecuencia de acontecimientos de hipovolemia fue mayor en los pacientes de 75 años de edad o mayores tratados con empagliflozina 10 mg (2,3 %) o empagliflozina 25 mg (4,4 %) en comparación con placebo (2,1 %).

Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la tasa de filtración glomerular

En ensayos clínicos con Glyxambi, la frecuencia de pacientes con aumento de la creatinina en sangre (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0 %) y disminución de la tasa de filtración glomerular (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6 %) ha sido comparable a los notificados en los ensayos clínicos de empagliflozina.

La frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos, se trataron con Glyxambi 19 pacientes de 75 años de edad o mayores. Ningún paciente tenía más de 85 años de edad. El perfil de seguridad de Glyxambi no difirió en los pacientes de edad avanzada. De acuerdo a la experiencia con empagliflozina, los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de hipovolemia (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina (equivalente a 32 veces la dosis máxima diaria recomendada) en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 veces la dosis máxima diaria recomendada) en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad. La empagliflozina aumentó la excreción de glucosa por la orina, lo que provocó un aumento en el volumen de orina. El aumento observado en el volumen de orina no fue dependiente de la dosis. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en humanos.

Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) se toleraron bien en general. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos.

Tratamiento

En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar monitorización clínica e instaurar medidas clínicas, según proceda.

No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis. No se prevé que la linagliptina se elimine hasta un grado terapéuticamente significativo por medio de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en la diabetes, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, código ATC: A10BD19

Mecanismo de acción

Glyxambi es una combinación de dos medicamentos antihiper glucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2: empagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) y linagliptina, un inhibidor de la DPP-4.

Empagliflozina

Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo altamente potente (IC_{50} de 1,3 nmol) del SGLT2. Empagliflozina no inhibe otros transportadores de glucosa importantes para el transporte de glucosa a los tejidos periféricos y es 5.000 veces más selectivo para el SGLT2 que para el SGLT1, el transportador más importante responsable de la absorción de glucosa en el intestino.

El SGLT2 se encuentra altamente expresado en el riñón, mientras que la expresión en otros tejidos es inexistente o muy baja. Es responsable, como transportador predominante, de la reabsorción de glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. En los pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia, se filtra y reabsorbe una mayor cantidad de glucosa.

La empagliflozina mejora el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 al reducir la reabsorción renal de glucosa. La cantidad de glucosa eliminada por el riñón mediante este mecanismo glucurético depende de la concentración de glucosa en sangre y de la TFG. La inhibición del SGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hiperglucemia conduce a un exceso de excreción de glucosa por la orina.

En pacientes con diabetes tipo 2, la excreción de glucosa por la orina aumentó inmediatamente después de la primera dosis de empagliflozina y se mantuvo continua durante el intervalo de administración de 24 horas. El aumento en la eliminación de glucosa por la orina se mantuvo al final del periodo de tratamiento de 4 semanas, con un promedio de aproximadamente 78 g/día. El aumento en la eliminación de glucosa por la orina dio lugar a una reducción inmediata de los niveles de glucosa plasmática en pacientes con diabetes tipo 2.

La empagliflozina mejora los niveles de glucosa en plasma, tanto en ayunas como posprandiales. El mecanismo de acción de la empagliflozina es independiente de la función de las células beta y de la vía de la insulina, y esto contribuye a un bajo riesgo de hipoglucemia. Se observó una mejora de los marcadores indirectos de la función de las células beta, incluido el Modelo Homeostático β para la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA- β , por sus siglas en inglés). Además, la excreción de glucosa por la orina desencadena una pérdida de calorías, que se asocia a una pérdida de grasa corporal y a una reducción de peso corporal. La glucosuria observada con empagliflozina se ve acompañada por una leve diuresis, que puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial.

Linagliptina

La linagliptina es un inhibidor de la enzima DPP-4, una enzima que está implicada en la inactivación de las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (péptido similar al glucagón 1 y polipéptido insulínico dependiente de la glucosa). Estas hormonas son degradadas rápidamente por la enzima DPP-4. Ambas hormonas incretinas están implicadas en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Las incretinas se segregan a un nivel basal bajo a lo largo del día y sus niveles aumentan inmediatamente después de una ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis y la secreción de la insulina por parte de las células beta pancreáticas en presencia de niveles de glucosa en sangre normales y elevados. Además, el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas, lo que da como resultado una reducción de la producción de glucosa hepática. La linagliptina se une eficazmente a la DPP-4 de forma reversible y de este modo conduce a un incremento sostenido y una prolongación de los niveles de incretina activa. La linagliptina aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa, lo que produce una mejora general en la homeostasis de la glucosa. La linagliptina se une selectivamente a la DPP-4 y muestra una selectividad *in vitro* de > 10.000 veces frente a la actividad de la DPP-8 o DPP-9.

Eficacia clínica y seguridad

Se trató a un total de 2.173 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y control glucémico inadecuado en ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de Glyxambi; 1.005 pacientes recibieron tratamiento con Glyxambi 10 mg empagliflozina/5 mg linagliptina o 25 mg empagliflozina/5 mg linagliptina. En los ensayos clínicos, los pacientes recibieron tratamiento hasta un máximo de 24 o 52 semanas.

Glyxambi añadido a metformina

En un estudio de diseño factorial, los pacientes controlados de forma inadecuada con metformina se trataron durante 24 semanas con Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg o linagliptina 5 mg. El tratamiento con Glyxambi dio lugar a mejoras estadísticamente significativas en la HbA_{1c} y en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) en comparación con linagliptina 5 mg y también en comparación con empagliflozina 10 mg o 25 mg. Glyxambi también proporcionó mejoras estadísticamente significativas en el peso corporal en comparación con linagliptina 5 mg.

Tabla 2 Parámetros de eficacia en el estudio clínico que comparó Glyxambi frente a los principios activos individuales como tratamiento de adición en pacientes controlados de forma inadecuada con metformina

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	Empagliflozina 25 mg	Empagliflozina 10 mg	Linagliptina 5 mg
Criterio de valoración principal: HbA_{1c} (%): 24 semanas					
Número de pacientes analizados	134	135	140	137	128
Media basal (EE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Cambio respecto al valor basal en la semana 24 ¹ : - media ajustada ² (EE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparación frente a empagliflozina ¹ : - media ajustada ² (EE) - IC del 95,0 % - valor p	frente a 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	frente a 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 < 0,0001	--	--	--
Comparación frente a linagliptina 5 mg ¹ : - media ajustada ² (EE) - IC del 95,0 % - valor p	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Última observación considerada (LOCF, por sus siglas en inglés) antes del tratamiento de rescate glucémico.

² Media ajustada respecto al valor basal y a la estratificación.

En un subgrupo preespecificado de pacientes con unos valores basales de HbA_{1c} mayores o iguales al 8,5 %, la reducción desde los valores basales en la HbA_{1c} en las 24 semanas con Glyxambi 25 mg/5 mg fue del -1,8 % (p < 0,0001 frente a linagliptina 5 mg, p < 0,001 frente a empagliflozina 25 mg) y con Glyxambi 10 mg/5 mg del -1,6 % (p < 0,01 frente a linagliptina 5 mg, no significativo frente a empagliflozina 10 mg).

En general, los efectos sobre la reducción en la HbA_{1c} observados a las 24 semanas se mantuvieron en la semana 52.

Empagliflozina en pacientes controlados de forma inadecuada con metformina y linagliptina

En los pacientes controlados de forma inadecuada con dosis máximas toleradas de metformina, se añadió linagliptina 5 mg sin enmascarar durante 16 semanas. En los pacientes controlados de forma inadecuada tras este periodo de 16 semanas, los pacientes recibieron tratamiento doble ciego con empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg o placebo durante 24 semanas. Tras este periodo de doble ciego, el tratamiento tanto con empagliflozina 10 mg como con empagliflozina 25 mg

proporcionó mejoras estadísticamente significativas en la HbA_{1c}, en la GPA y en el peso corporal en comparación con el placebo. Todos los pacientes continuaron el tratamiento con metformina y linagliptina 5 mg durante el estudio. Un mayor número estadísticamente significativo de pacientes con unos valores basales de HbA_{1c} $\geq 7,0$ % tratados con ambas dosis de empagliflozina logró una HbA_{1c} objetivo de < 7 % en comparación con el placebo (ver Tabla 3). Tras 24 semanas de tratamiento con empagliflozina, las presiones arteriales sistólica y diastólica se redujeron, -2,6/-1,1 mmHg (no significativo frente al placebo para la PAS y PAD) para empagliflozina 25 mg y -1,3/-0,1 mmHg (no significativo frente al placebo para la PAS y PAD) para empagliflozina 10 mg.

Tras 24 semanas, se usó el tratamiento de rescate en 4 (3,6 %) pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y en 2 (1,8 %) pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, en comparación con 13 (12,0 %) pacientes tratados con placebo (todos los pacientes con tratamiento de base con metformina + linagliptina 5 mg).

Tabla 3 Parámetros de eficacia en el estudio clínico que comparó empagliflozina frente a placebo como tratamiento de adición en pacientes controlados de forma inadecuada con metformina y linagliptina 5 mg

	Metformina + linagliptina 5 mg		
	Empagliflozina 10 mg ¹	Empagliflozina 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%): 24 semanas³			
N	109	110	106
Valor basal (media)	7,97	7,97	7,96
Cambio respecto al valor basal (media ajustada)	-0,65	-0,56	0,14
Comparación frente a placebo (media ajustada) (IC del 95 %) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p < 0,0001	
Peso corporal a las 24 semanas³			
N	109	110	106
Valor basal (media) en kg	88,4	84,4	82,3
Cambio respecto al valor basal (media ajustada)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparación frente al placebo (media ajustada) (IC del 95 %) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p < 0,0001	
Pacientes (%) que logran un valor de HbA_{1c} < 7 % con un valor basal de HbA_{1c} ≥ 7 % - 24 semanas⁴			
N	100	107	100
Pacientes (%) que logran un valor de A1C < 7 %	37,0	32,7	17,0
Comparación frente al placebo (cociente de posibilidades) (IC del 95 %) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Los pacientes aleatorizados a los grupos de empagliflozina 10 mg o 25 mg recibieron Glyxambi 10 mg/5 mg o 25 mg/5 mg con metformina de base.

² Los pacientes aleatorizados al grupo placebo recibieron el placebo más linagliptina 5 mg con metformina de base.

³ Los modelos de efectos mixtos para las medidas repetidas (MMRM) en el grupo de análisis completo (FAS) con casos observados (CO) incluyen los valores basales de HbA_{1c}, los valores basales de la TFG_e (modificación de la dieta en el estudio de enfermedad renal, MDRD), región geográfica, tratamiento de visita y tratamiento por interacción de la visita. Para la GPA, también se han incluido los valores basales de GPA. Para el peso, también se han incluido los valores basales del peso.

⁴ No evaluado para la significación estadística; no forma parte del procedimiento de análisis secuencial para los criterios de valoración secundarios

⁵ La regresión logística para el grupo de análisis completo (FAS) con pacientes sin completar el estudio considerados fracasos (NCF) incluye los valores basales de la HbA_{1c}, los valores basales de la TFG_e (MDRD), la región geográfica y el tratamiento, con base a los pacientes con HbA_{1c} del 7 % y superior en los valores basales.

En un subgrupo pre-especificado de pacientes con unos valores basales de HbA_{1c} mayores o iguales a 8,5 %, la reducción desde los valores basales en la HbA_{1c} con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg fue del -1,3 % a las 24 semanas (p < 0,0001 frente a placebo y linagliptina 5 mg) y con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg del -1,3 % a las 24 semanas (p < 0,0001 frente a placebo y linagliptina 5 mg).

Linagliptina 5 mg en pacientes controlados de forma inadecuada con metformina y empagliflozina 10 mg o empagliflozina 25 mg.

En los pacientes controlados de forma inadecuada con dosis máximas toleradas de metformina, se añadió empagliflozina 10 mg o empagliflozina 25 mg sin enmascarar durante 16 semanas. En los pacientes controlados de forma inadecuada tras este periodo de 16 semanas, los pacientes recibieron tratamiento doble ciego ya sea con linagliptina 5 mg o con placebo durante 24 semanas. Tras este periodo de doble ciego, el tratamiento en ambas poblaciones (metformina + empagliflozina 10 mg y metformina + empagliflozina 25 mg) linagliptina 5 mg proporcionó mejoras estadísticamente significativas en la HbA_{1c} en comparación con el placebo; todos los pacientes continuaron con el tratamiento con metformina y empagliflozina durante el estudio. Un número estadísticamente significativo mayor de pacientes con unos valores basales de HbA_{1c} ≥ 7,0 % y tratados con linagliptina lograron una HbA_{1c} objetivo de < 7 % en comparación con placebo (ver Tabla 4).

Tabla 4 Parámetros de eficacia en estudios clínicos que compararon Glyxambi 10 mg/5 mg frente a empagliflozina 10 mg así como Glyxambi 25 mg/5 mg frente a empagliflozina 25 mg como tratamiento de adición en pacientes controlados de forma inadecuada con empagliflozina 10 mg/25 mg y metformina

	Metformina + empagliflozina 10 mg		Metformina + empagliflozina 25 mg	
	Linagliptina 5 mg	Placebo	Linagliptina 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%): 24 semanas¹				
N	122	125	109	108
Valor basal (media)	8,04	8,03	7,82	7,88
Cambio respecto al valor basal (media ajustada)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Comparación frente al placebo (media ajustada) (IC del 95 %)	-0,32 (-0,52, -0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p < 0,0001	
Pacientes (%) que logran un valor de HbA_{1c} < 7 % con un valor basal de la HbA_{1c} ≥ 7 %: 24 semanas²				
N	116	119	100	107
Pacientes (%) que logran un valor de HbA _{1c} < 7 %	25,9	10,9	36,0	15,0
Comparación frente al placebo (cociente de posibilidades) (IC del 95 %) ³	3,965 (1,771, 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p < 0,0001	

Los pacientes aleatorizados al grupo de linagliptina 5 mg recibieron ya sea los comprimidos de combinación de dosis fija Glyxambi 10 mg/5 mg más metformina, o los comprimidos de combinación de dosis fija Glyxambi 25 mg/5 mg más metformina. Los pacientes aleatorizados al grupo de placebo recibieron placebo más empagliflozina 10 mg más metformina o placebo más empagliflozina 25 mg más metformina.

¹ El modelo MMRM en el grupo de análisis completo (FAS) con casos observados (CO) incluye los valores basales de HbA_{1c}, los valores basales de la TFG_e (MDRD), región geográfica, visita, tratamiento y tratamiento por interacción de la visita. Para la GPA, también se han incluido los valores basales de GPA.

² No evaluado para la significación estadística; no forma parte del procedimiento de análisis secuencial para los criterios de valoración secundarios.

³ La regresión logística para el grupo de análisis completo (FAS) con pacientes sin completar el estudio considerados fracasos (NCF) incluye los valores basales de la HbA_{1c}, los valores basales de la TFG_e (MDRD), la región geográfica y el tratamiento, con base a los pacientes con HbA_{1c} del 7 % y superior en los valores basales

Seguridad cardiovascular

En metanálisis prospectivos preespecificados de episodios cardiovasculares adjudicados de manera independiente en pacientes con diabetes tipo 2 procedentes de 12 estudios clínicos de empagliflozina en los que participaron 10.036 pacientes, y de 19 estudios clínicos de linagliptina en los que participaron 9.459 pacientes, ni empagliflozina ni linagliptina aumentaron el riesgo cardiovascular.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Glyxambi en todos los subgrupos de población pediátrica con diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La velocidad y grado de absorción de empagliflozina y linagliptina en Glyxambi son equivalentes a la biodisponibilidad de empagliflozina y linagliptina cuando se administran en forma de comprimidos individuales. La farmacocinética de empagliflozina y linagliptina en monoterapia se han caracterizado de forma extensa en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. La farmacocinética fue similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2.

Glyxambi mostró un efecto similar con los alimentos que los principios activos individuales. Por tanto, Glyxambi puede tomarse con o sin alimentos.

Empagliflozina

Absorción

Tras la administración oral, empagliflozina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas a una mediana de t_{max} de 1,5 horas después de la dosis. Después, las concentraciones plasmáticas disminuyeron de forma bifásica con una fase de distribución rápida y una fase terminal relativamente lenta. Las medias del área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (AUC) y de la C_{max} en estado estacionario fueron de 1.870 nmol.h/l y 259 nmol/l con empagliflozina 10 mg y de 4.740 nmol.h/l y 687 nmol/l con empagliflozina 25 mg una vez al día. La exposición sistémica de empagliflozina aumentó de forma proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de dosis única y de estado estacionario de empagliflozina fueron similares, lo que sugiere una farmacocinética lineal respecto al tiempo.

La administración de empagliflozina 25 mg después de la ingesta de una comida rica en grasas y alta en calorías dio lugar a una exposición ligeramente inferior; la AUC disminuyó en aproximadamente el 16 % y la C_{max} disminuyó en aproximadamente un 37 % en comparación con las condiciones de ayunas. El efecto observado de los alimentos sobre la farmacocinética de la empagliflozina no se consideró clínicamente relevante, por lo que la empagliflozina puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

De acuerdo al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que el volumen de distribución aparente en estado estacionario era de 73,8 litros. Después de la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a voluntarios sanos, la distribución de los glóbulos rojos fue de aproximadamente un 37 % y la unión a proteínas plasmáticas, del 86 %.

Biotransformación

No se detectaron metabolitos importantes de empagliflozina en el plasma humano y los metabolitos más abundantes fueron tres conjugados glucurónidos (2-, 3- y 6-O glucurónido). La exposición sistémica de cada metabolito fue inferior al 10 % del material total relacionado con el fármaco. Los estudios *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por medio de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.

Eliminación

De acuerdo al análisis farmacocinético poblacional, se calculó que la semivida de eliminación terminal aparente de la empagliflozina era de 12,4 horas y que el aclaramiento oral aparente era de 10,6 l/hora. Las variabilidades interindividual y residual para el aclaramiento oral de empagliflozina fueron del 39,1 % y del 35,8 %, respectivamente. Con una pauta posológica de una vez al día, las concentraciones plasmáticas de empagliflozina en estado estacionario se alcanzaron en la quinta dosis. Acorde con la semivida, en el estado estacionario se observó una acumulación de hasta el 22 % de acumulación con respecto al AUC plasmática.

Tras la administración de una solución oral de [¹⁴C]-empagliflozina a voluntarios sanos, aproximadamente el 96 % de la radioactividad relacionada con el fármaco se eliminó por las heces (41 %) o la orina (54 %). La mayor parte de la radioactividad relacionada con el fármaco que se recuperó en las heces fue el fármaco original sin cambios y aproximadamente la mitad de la radioactividad relacionada con el fármaco excretado por la orina fue el fármaco original sin cambios.

Linagliptina

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de 5 mg a voluntarios sanos o a pacientes, la linagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de T_{max}) 1,5 horas después de la dosis.

Tras la administración de 5 mg de linagliptina una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se consiguieron a la tercera dosis. El AUC plasmático de linagliptina aumentó en aproximadamente un 33 % después de dosis de 5 mg en estado estacionario en comparación con la primera dosis. Los coeficientes de variabilidad intraindividual e interindividual del AUC de linagliptina fueron pequeños (12,6 % y 28,5 %, respectivamente). Debido a que la unión de linagliptina a DPP-4 es dependiente de la concentración, la farmacocinética de linagliptina basada en la exposición total no es lineal; de hecho, el AUC plasmático total de linagliptina aumentó de forma menos proporcional a la dosis mientras que el AUC de linagliptina no combinada aumenta de forma aproximadamente proporcional a la dosis.

La biodisponibilidad absoluta de linagliptina es de aproximadamente el 30 %. La administración concomitante de linagliptina con una comida rica en grasas prolongó el tiempo para alcanzar la C_{max} en 2 horas y disminuyó la C_{max} en un 15 %, pero no se observó ninguna influencia sobre el AUC_{0-72h}. No se prevé ningún efecto clínicamente relevante relativo a cambios de C_{max} y T_{max} ; por tanto, la linagliptina puede administrarse con o sin alimentos.

Las concentraciones plasmáticas del AUC_{τ,ss} y $C_{max,ss}$ en estado estacionario de linagliptina fueron de 153 nmol.h/l y de 12,9 nmol/l para linagliptina 5 mg una vez al día durante 7 días.

Distribución

Como resultado de la unión tisular, el volumen aparente de distribución medio en estado estacionario tras una dosis única de 5 mg de linagliptina intravenosa en individuos sanos es de aproximadamente 1.110 litros, lo que indica que la linagliptina se distribuye ampliamente en los tejidos. La unión de la linagliptina a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, disminuyendo de aproximadamente el 99 % a 1 nmol/l hasta el 75-89 % a ≥ 30 nmol/l, lo que refleja la saturación de la unión a la DPP-4 con una concentración creciente de linagliptina. A concentraciones altas, donde la DPP-4 está totalmente saturada, el 70-80 % de la linagliptina se unió a otras proteínas plasmáticas diferentes de la DPP-4; de ahí que el 30-20 % estuviera en plasma de forma no combinada.

Biotransformación

Tras una dosis oral de 10 mg de [14 C] linagliptina, aproximadamente el 5 % de la radioactividad se excretó por la orina. El metabolismo desempeña un papel secundario en la eliminación de la linagliptina. Se detectó un metabolito principal con una exposición relativa del 13,3 % de linagliptina en estado estacionario, que se observó que era inactivo farmacológicamente y, por tanto, no contribuye a la actividad inhibidora de la DPP-4 plasmática de la linagliptina.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas de linagliptina disminuyen de forma trifásica, con una semivida terminal larga (semivida terminal de linagliptina de más de 100 horas), que está principalmente relacionada con la unión saturable y fuerte de linagliptina a DPP-4 y que no contribuye a la acumulación del medicamento. La semivida efectiva para la acumulación de linagliptina, determinada a partir de la administración oral de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina, es de aproximadamente 12 horas.

Tras la administración de una dosis oral de [14 C] linagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 85 % de la radioactividad administrada se eliminó en las heces (80 %) o en la orina (5 %) durante los 4 días siguientes a la administración. El aclaramiento renal en estado estacionario fue de aproximadamente 70 ml/min.

Insuficiencia renal

Empagliflozina

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (TFGe < 30 - < 90 ml/min/1,73 m²) y pacientes con fallo renal o enfermedad renal terminal (ERT), el AUC de empagliflozina aumentó en aproximadamente el 18 %, 20 %, 66 % y 48 % respectivamente en comparación con los sujetos con una función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron similares en los sujetos con insuficiencia renal moderada y fallo renal/ERT en comparación con los pacientes con una función renal normal. Los niveles plasmáticos máximos de empagliflozina fueron aproximadamente un 20 % más altos en los sujetos con insuficiencia renal leve y grave en comparación con los sujetos con una función renal normal. El análisis farmacocinético poblacional demostró que el aclaramiento oral aparente de empagliflozina disminuía con un descenso en el TFGe, dando lugar a un aumento en la exposición al fármaco (ver sección 4.2).

Linagliptina

Se llevó a cabo un ensayo abierto con dosis múltiples para evaluar la farmacocinética de la linagliptina (dosis de 5 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica en comparación con sujetos con una función renal normal. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasificada según el aclaramiento de creatinina (ACr) en leve (50 a < 80 ml/min), moderada (30 a < 50 ml/min) y grave (< 30 ml/min), así como pacientes con ERT que precisaban hemodiálisis. Además, se compararon pacientes con DMT2 y insuficiencia renal grave (< 30 ml/min) con pacientes con DMT2 y una función renal normal. En condiciones de estado estacionario, la exposición a linagliptina en pacientes con insuficiencia renal leve fue comparable a la observada en sujetos sanos. En pacientes

con insuficiencia renal moderada, se observó un aumento moderado en la exposición de aproximadamente 1,7 veces en comparación con el control. La exposición en pacientes con DMT2 con insuficiencia renal grave aumentó aproximadamente 1,4 veces en comparación con pacientes con DMT2 con una función renal normal. Las predicciones de estado estacionario para el AUC de la linagliptina en pacientes con ERT indicaron una exposición comparable a la de los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Además, no se prevé que la linagliptina se elimine hasta un grado terapéuticamente significativo por hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Empagliflozina

En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (clasificación Child-Pugh), las medias de AUC y C_{max} de la empagliflozina aumentaron (el AUC en un 23 %, 47 %, y 75 % y la C_{max} en un 4 %, 23 % y 48 %) en comparación con los sujetos con función hepática normal (ver sección 4.2).

Linagliptina

Tras la administración de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina en pacientes no diabéticos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave (según la clasificación Child-Pugh), las medias de AUC y C_{max} de la linagliptina fueron similares a los de los sujetos sanos.

Índice de masa corporal

No se precisa un ajuste de dosis para Glyxambi en función del índice de masa corporal. El índice de masa corporal no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina o linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional.

Sexo

El sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina o linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional.

Raza

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de empagliflozina ni en la de linagliptina en los análisis farmacocinéticos poblacionales ni en los estudios específicos de fase I.

Pacientes de edad avanzada

La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de empagliflozina o linagliptina según un análisis farmacocinético poblacional. Los sujetos de edad avanzada (entre 65 y 80 años) presentaron concentraciones plasmáticas de linagliptina comparables a las de los sujetos más jóvenes.

Pacientes pediátricos

No se han realizado ensayos que caractericen la farmacocinética de empagliflozina o linagliptina en pacientes pediátricos.

Interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Glyxambi y otros medicamentos. No obstante, estos estudios se han realizado con los principios activos individuales.

Evaluación in vitro de la empagliflozina

De acuerdo a los estudios *in vitro*, la empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. La empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas que impliquen a las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y a los sustratos de estas enzimas administrados de forma conjunta.

Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de la empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7.

La empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no del transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1) ni del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). La empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

La empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. De acuerdo a los estudios *in vitro*, se considera improbable que la empagliflozina provoque interacciones con medicamentos que sean sustratos de la gp-P. La administración conjunta de digoxina, un sustrato de la gp-P, con empagliflozina dio lugar a un aumento del 6 % en el AUC y un aumento del 14 % en la C_{max} de la digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos.

La empagliflozina no inhibe *in vitro* a los transportadores de captación humanos, tales como OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, como tales, las interacciones farmacológicas con sustratos de estos transportadores de captación se consideran improbables.

Evaluación in vitro de linagliptina

Linagliptina era un sustrato de OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- y OCTN2, lo que sugiere una posible captación hepática mediada por OATP8, captación renal mediada por OCT2 y secreción renal mediada por OAT4-, OCTN1- y OCTN2, así como reabsorción de linagliptina *in vivo*. Las actividades de OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 y OATP2 se vieron entre ligera y débilmente inhibidas por la linagliptina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se realizaron estudios de toxicidad general en ratas durante un máximo de 13 semanas con la combinación de empagliflozina y linagliptina.

Se encontraron áreas focales de necrosis hepatocelular en los grupos de combinación a $\geq 15:30$ mg/kg de linagliptina: empagliflozina (3,8 veces la exposición clínica para linagliptina y 7,8 veces la exposición clínica para empagliflozina) así como también en el grupo tratado con empagliflozina en monoterapia pero no en el grupo control. La relevancia clínica de este hallazgo sigue sin conocerse con exactitud.

A exposiciones suficientemente superiores a la exposición en humanos después de la administración de dosis terapéuticas, la combinación de empagliflozina y linagliptina no fue teratogénica y no mostró toxicidad materna. No se observaron efectos adversos en el desarrollo renal tras la administración de empagliflozina en monoterapia, linagliptina en monoterapia o tras la administración de los productos combinados.

Empagliflozina

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, fertilidad y desarrollo embrionario temprano.

En estudios de toxicidad a largo plazo con roedores y perros, se observaron signos de toxicidad a exposiciones iguales o superiores a 10 veces la dosis clínica de empagliflozina. La mayor parte de las toxicidades fueron compatibles con la farmacología secundaria relacionada con pérdida de glucosa por la orina y desequilibrios electrolíticos, incluida la disminución del peso y la grasa corporales, aumento del consumo de alimentos, diarrea, deshidratación, disminución de los niveles de glucosa sérica y aumentos en otros parámetros séricos que reflejan el aumento del metabolismo de las proteínas y la gluconeogénesis, cambios urinarios como la poliuria y la glucosuria y cambios microscópicos, incluida la mineralización en el riñón y en algunos tejidos blandos y vasculares. Las evidencias microscópicas de los efectos de una farmacología exagerada en el riñón que se observaron en algunas especies incluyeron dilatación tubular y mineralización tubular y pélvica a aproximadamente 4 veces la exposición del AUC clínica de la empagliflozina asociada a la dosis de 25 mg.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración, empagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratas hembra hasta la dosis máxima de 700 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 72 veces la exposición clínica máxima del AUC a empagliflozina. En las ratas macho, a las dosis más altas se observaron lesiones proliferativas vasculares benignas relacionadas con el tratamiento (hemangiomas) del ganglio linfático mesentérico, pero no a la dosis de 300 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 26 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Se observaron tumores celulares intersticiales en los testículos con una mayor incidencia en ratas a 300 mg/kg/día o más, pero no a 100 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 18 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Ambos tumores son frecuentes en ratas, pero es improbable que sean relevantes en los humanos.

Empagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones hembra a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 62 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Empagliflozina indujo tumores renales en ratones macho a dosis de 1.000 mg/kg/día, pero no a la dosis de 300 mg/kg/día, lo que corresponde a aproximadamente 11 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. El modo de acción de estos tumores depende de la predisposición natural del ratón macho a presentar una patología renal y una vía metabólica que no refleja la de los humanos. Los tumores renales de los ratones macho no se consideran relevantes para los humanos.

A exposiciones suficientemente superiores a la exposición en humanos después de dosis terapéuticas, empagliflozina no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano. La administración de empagliflozina durante el periodo de organogénesis no fue teratogénica. Solo a dosis tóxicas para la madre, empagliflozina también provocó que los huesos de las extremidades de la rata se doblasen, así como un aumento de la muerte embriofetal en el conejo.

En estudios de toxicidad prenatal y posnatal con empagliflozina en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso en la descendencia a exposiciones maternas de aproximadamente 4 veces la exposición clínica máxima a empagliflozina. Dicho efecto no se observó a la exposición sistémica igual a la máxima exposición clínica a la empagliflozina. La relevancia de este hallazgo para los humanos no está clara.

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, cuando se administró empagliflozina desde el día 21 posnatal hasta el día 90 posnatal, se observó una dilatación pélvica y de los túbulos renales, no adversa y de mínima a leve, en ratas jóvenes solo a 100 mg/kg/día, lo que se aproxima a 11 veces la dosis clínica máxima de 25 mg. Estos hallazgos no estaban presentes tras un periodo de recuperación de 13 semanas sin fármaco.

Linagliptina

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, fertilidad y desarrollo embrionario temprano.

En estudios de toxicidad a largo plazo con roedores y monos cinomolgos, se observaron signos de toxicidad a exposiciones superiores a 300 veces la dosis clínica de linagliptina.

Los principales órganos diana de toxicidad en ratones y ratas son el hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal. A exposiciones superiores a 1.500 veces la exposición clínica, se observaron efectos adversos en los órganos reproductores, la tiroides y los órganos linfáticos en ratas. En perros, se observaron reacciones pseudoalérgicas fuertes a dosis medias, provocando secundariamente cambios cardiovasculares, que se consideraron específicos para perros. En monos cinomolgos, el hígado, los riñones, el estómago, los órganos reproductores, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos fueron los órganos diana de toxicidad a más de 450 veces la exposición clínica. A más de 100 veces la exposición clínica, el resultado más frecuente en los monos fue irritación del estómago.

Estudios orales de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratas y ratones no revelaron ningún indicio de carcinogénesis en ratas o ratones macho. No se considera que una incidencia significativamente mayor de linfomas malignos solo en ratones hembra a la dosis más alta (> 200 veces la exposición humana) sea relevante para humanos. Según estos estudios, no existe ninguna preocupación en relación a la carcinogénesis en humanos.

Linagliptina no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano a exposiciones superiores a 900 veces la exposición clínica. La administración de linagliptina durante el periodo de organogénesis no fue teratogénica. Solo a dosis tóxicas para la madre, linagliptina provocó un ligero retraso en la osificación del esqueleto en la rata, así como un aumento de la pérdida embriofetal en el conejo.

En el estudio de la toxicidad prenatal y posnatal con linagliptina en ratas, se observó una reducción en el aumento de peso en la descendencia a exposiciones maternas de aproximadamente 1.500 veces la exposición clínica máxima a linagliptina. Dicho efecto no se observó a una exposición sistémica 49 veces la exposición clínica máxima a linagliptina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Almidón pregelatinizado (de maíz)
Almidón de maíz
Copolovidona (valor de K nominal 28)
Crospovidona (Tipo B)
Talco
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa 2910
Manitol (E421)
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 6000
Óxido de hierro amarillo (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Almidón pregelatinizado (de maíz)
Almidón de maíz
Copolovidona (valor de K nominal 28)
Crospovidona (Tipo B)

Talco
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa 2910
Manitol (E421)
Talco
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 6000
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters unidos perforados de PVC/PVDC/aluminio.
Tamaños de envase de 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1, y
100 x 1 comprimido recubierto con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1146/001 (7 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/002 (10 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/003 (14 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/004 (28 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/005 (30 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/006 (60 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/007 (70 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/008 (90 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/009 (100 x 1 comprimidos recubiertos con película)

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/16/1146/010 (7 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/011 (10 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/012 (14 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/013 (28 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/014 (30 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/015 (60 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/016 (70 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/017 (90 x 1 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/16/1146/018 (100 x 1 comprimidos recubiertos con película)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: <DD/mes/AAAA>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/linagliptina

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Cada comprimido contiene 10 mg de empagliflozina y 5 mg de linagliptina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 x 1 comprimidos recubiertos con película
10 x 1 comprimidos recubiertos con película
14 x 1 comprimidos recubiertos con película
28 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
60 x 1 comprimidos recubiertos con película
70 x 1 comprimidos recubiertos con película
90 x 1 comprimidos recubiertos con película
100 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1146/001 7 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/002 10 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/003 14 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/004 28 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/005 30 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/006 60 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/007 70 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/008 90 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/009 100 x 1 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS

BLÍSTERS (perforados)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos
empagliflozina/linagliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película
empagliflozina/linagliptina

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Cada comprimido contiene 25 mg de empagliflozina y 5 mg de linagliptina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 x 1 comprimidos recubiertos con película
10 x 1 comprimidos recubiertos con película
14 x 1 comprimidos recubiertos con película
28 x 1 comprimidos recubiertos con película
30 x 1 comprimidos recubiertos con película
60 x 1 comprimidos recubiertos con película
70 x 1 comprimidos recubiertos con película
90 x 1 comprimidos recubiertos con película
100 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1146/010 7 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/011 10 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/012 14 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/013 28 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/014 30 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/015 60 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/016 70 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/017 90 x 1 comprimidos recubiertos con película
EU/1/16/1146/018 100 x 1 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS

BLÍSTERS (perforados)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos
empagliflozina/linagliptina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película Empagliflozina/linagliptina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Glyxambi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Glyxambi
3. Cómo tomar Glyxambi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Glyxambi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Glyxambi y para qué se utiliza

Glyxambi es un medicamento antidiabético que contiene dos principios activos llamados empagliflozina y linagliptina:

- La empagliflozina actúa bloqueando una proteína en los riñones llamada cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). El SGLT2 evita que la glucosa se excrete por la orina absorbiendo de nuevo glucosa en el torrente sanguíneo cuando la sangre se filtra en los riñones. Al bloquear esta proteína, el medicamento hace que la glucosa (el azúcar en sangre) se elimine a través de la orina. Esto ayuda a reducir los niveles de glucosa en sangre, que están demasiado altos debido a su diabetes tipo 2.
- La linagliptina funciona de un modo diferente, concretamente permitiendo que el páncreas produzca más insulina para reducir los niveles de glucosa en sangre. Esto se consigue bloqueando una proteína llamada DPP-4.

Glyxambi se añade a la metformina y/o a una sulfonilurea (SU) para tratar la diabetes tipo 2 en pacientes adultos cuya diabetes no se puede controlar cuando se trata con metformina y/o sulfonilurea en combinación con empagliflozina, o cuando se trata con metformina y/o sulfonilurea en combinación con linagliptina.

Glyxambi también se puede utilizar como una alternativa a la toma de empagliflozina y linagliptina como comprimidos por separado. En este caso, si está tomando este medicamento, no siga tomando ninguno de esos comprimidos de forma separada.

Es importante que siga el plan de dieta y ejercicio que le haya recomendado su médico, farmacéutico o enfermero.

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que procede de sus genes y de su estilo de vida. Si tiene diabetes tipo 2, su páncreas puede no producir suficiente insulina para controlar el nivel de glucosa en su sangre y su cuerpo es incapaz de usar su propia insulina de forma eficaz. Esto da lugar a niveles altos de glucosa en su sangre, lo que puede ocasionar problemas médicos como enfermedades del corazón, enfermedades del riñón, ceguera y mala circulación en sus extremidades.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Glyxambi

No tome Glyxambi:

- si es alérgico a la empagliflozina, a la linagliptina, a cualquier otro inhibidor del SGLT2 (p. ej., dapagliflozina, canagliflozina), a cualquier otro inhibidor de la DPP-4 (p. ej., sitagliptina, vildagliptina) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento y durante el tratamiento:

- si tiene diabetes tipo 1 (su cuerpo no produce insulina). Glyxambi no se debe usar para tratar la diabetes tipo 1.
- si experimenta una pérdida rápida de peso, náuseas o vómitos, dolor de estómago, sed excesiva, respiración rápida y profunda, confusión, somnolencia o cansancio poco habituales, olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca u olor distinto en la orina o el sudor, póngase en contacto con un médico o el hospital más cercano de inmediato, ya que estos síntomas pueden ser un signo de “cetoacidosis diabética”, un problema que puede aparecer con la diabetes debido al aumento en los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre, detectados mediante análisis. El riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética podría aumentar con el ayuno prolongado, un consumo excesivo de alcohol, la deshidratación, las reducciones súbitas en la dosis de insulina o tras una cirugía mayor o enfermedad grave que incremente su necesidad de insulina.
- si está tomando otros medicamentos antidiabéticos conocidos como “sulfonilureas” (p. ej., glimepirida, glipizida) o insulina. Su médico puede querer reducir su dosis de estos medicamentos cuando los tome junto con Glyxambi para evitar niveles de azúcar en sangre demasiado bajos (hipoglucemia).
- si tiene o ha tenido una enfermedad del páncreas.
- si tiene problemas graves de riñón. Puede que su médico le pida que tome otro medicamento.
- si tiene 75 años de edad o más, dado que el aumento de la eliminación de orina debido al medicamento puede afectar al equilibrio de líquidos de su cuerpo y aumentar el riesgo de deshidratación. Para consultar los posibles signos de deshidratación, ver la sección 4.
- si tiene 75 años de edad o más, dado que no se recomienda empezar a tomar este medicamento a partir de los 75 años de edad.

Póngase en contacto con su médico si experimenta algo de lo siguiente durante el tratamiento con Glyxambi:

- si desarrolla síntomas de pancreatitis aguda, como dolor abdominal grave y persistente. Los posibles signos se listan en la sección 4, “Posibles efectos adversos”. Puede que su médico necesite cambiar su tratamiento.
- si tiene náuseas, diarrea o fiebre, o si no es capaz de comer o beber. Estos trastornos pueden provocar deshidratación. Su médico puede pedirle que deje de tomar Glyxambi hasta que se recupere para prevenir una pérdida excesiva de líquidos.
- si tiene una infección grave en el riñón o en el tracto urinario con fiebre. Su médico puede pedirle que deje de tomar Glyxambi hasta que se recupere.

Función de los riñones

Antes de empezar el tratamiento con Glyxambi, y de forma regular durante el tratamiento, su médico comprobará cómo funcionan sus riñones.

Glucosa en orina

Debido a cómo actúa este medicamento, su orina dará positivo en glucosa mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

Este medicamento no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y Glyxambi

Informe a su médico o farmacéutico si está usando, ha usado recientemente o pudiera tener que usar cualquier otro medicamento. En particular, debe informar a su médico si está utilizando los siguientes medicamentos:

- otros medicamentos antidiabéticos, como insulina o una sulfonilurea. Puede que su médico decida reducir la dosis de estos otros medicamentos para prevenir que sus niveles de glucosa en sangre bajen demasiado.
- medicamentos utilizados para eliminar agua de su cuerpo (diuréticos). Su médico puede pedirle que deje de tomar Glyxambi.
- medicamentos que podrían tener un efecto en la descomposición de empagliflozina o linagliptina en su cuerpo, como rifampicina (un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis) o ciertos medicamentos utilizados para tratar las convulsiones (como carbamazepina, fenobarbital o fenitoína). El efecto de Glyxambi puede verse reducido.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si Glyxambi es perjudicial para el feto. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo.

Se desconoce si los principios activos de Glyxambi pasan a la leche materna. No utilice este medicamento si está dando el pecho.

Se desconoce si Glyxambi tiene efectos sobre la fertilidad en humanos.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Glyxambi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Tomar este medicamento en combinación con sulfonilureas o insulina puede hacer que los niveles de glucosa en sangre bajen demasiado (hipoglucemia), lo que puede provocar síntomas como temblores, sudoración y cambios en la visión que pueden afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. No conduzca ni utilice herramientas o máquinas si experimenta cualquiera de estos síntomas mientras toma Glyxambi.

3. Cómo tomar Glyxambi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad tomar

La dosis inicial habitual es de 10 mg de empagliflozina más 5 mg de linagliptina una vez al día. Para esta dosis, Glyxambi está disponible en comprimidos recubiertos con película de 10 mg/5 mg. Su médico decidirá si necesita aumentar su dosis a un comprimido recubierto con película de Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg de empagliflozina más 5 mg de linagliptina) una vez al día. Si ya toma 25 mg de empagliflozina y 5 mg de linagliptina en forma de comprimidos por separado y cambia a

Glyxambi, puede empezar directamente con Glyxambi 25 mg/5 mg.

Insuficiencia renal:

Consulte a su médico si tiene problemas de riñón. Su médico puede limitar su dosis o decidir usar un medicamento alternativo.

Insuficiencia hepática:

Consulte a su médico en caso de que sufra insuficiencia hepática grave. Su médico puede limitar su dosis o decidir usar un medicamento alternativo.

Personas de edad avanzada:

Se dispone de muy poca experiencia en pacientes de 75 años de edad o mayores. No se debe iniciar el tratamiento con Glyxambi en pacientes de más de 75 años de edad.

Toma de este medicamento

- Trague el comprimido entero con agua.
- Puede tomar Glyxambi con o sin alimentos.
- Puede tomar el comprimido en cualquier momento del día. Sin embargo, procure tomarlo siempre a la misma hora. Esto le ayudará a acordarse de tomarlo.

Su médico puede recetarle Glyxambi junto con otro medicamento antidiabético. Recuerde tomar todos los medicamentos tal y como le haya indicado su médico para conseguir los mejores resultados para su salud.

La dieta y el ejercicio pueden ayudar a que su cuerpo utilice mejor su glucosa en sangre. Es importante seguir el plan de dieta y ejercicio recomendado por su médico durante el tratamiento con este medicamento.

Si toma más Glyxambi del que debe

Si toma más cantidad de este medicamento del que debe, consulte a un médico inmediatamente o acuda a un hospital. Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Glyxambi

Si olvida tomar un comprimido, lo que debe hacer depende del tiempo que falte hasta la siguiente dosis.

- Si faltan 12 horas o más para la siguiente dosis, tome Glyxambi tan pronto como se acuerde. Después, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Si faltan menos de 12 horas para la próxima dosis, sátese la dosis olvidada. Después, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble de este medicamento para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Glyxambi

No deje de tomar este medicamento sin consultarlo antes con su médico. Sus niveles de glucosa en sangre pueden aumentar si interrumpe el tratamiento con Glyxambi.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Cetoacidosis diabética, se ha observado de forma rara (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

Estos son los signos de la cetoacidosis diabética (ver también la sección 2 “Advertencias y precauciones”):

- aumento en los niveles de “cuerpos cetónicos” en su orina o sangre
- pérdida rápida de peso
- náuseas o vómitos
- dolor de estómago
- sed excesiva
- respiración rápida y profunda
- confusión
- somnolencia o cansancio poco habituales
- olor dulce del aliento, sabor dulce o metálico en la boca u olor distinto en la orina o el sudor.

Esto se puede producir independientemente de su nivel de glucosa en sangre. Su médico puede decidir interrumpir de forma temporal o permanente el tratamiento con este medicamento.

Póngase en contacto con su médico de inmediato si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

Reacciones alérgicas, observadas con poca frecuencia (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Este medicamento puede ocasionar reacciones alérgicas, que pueden ser graves, que incluyen ronchas (urticaria) e hinchazón de la cara, los labios, la lengua y la garganta que puede provocar dificultad para respirar o tragar (angioedema).

Inflamación del páncreas (pancreatitis), observada con poca frecuencia

Este medicamento puede ocasionar pancreatitis, que se suele presentar como dolor abdominal (en el estómago) persistente e intenso que puede llegar hasta la espalda, a menudo acompañado de náuseas o vómitos. Su médico necesitará cambiar su tratamiento.

Nivel bajo de azúcar en sangre (hipoglucemia), observada frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Si toma Glyxambi con otro medicamento que puede provocar niveles bajos de glucosa en sangre, como una sulfonilurea o insulina, está en riesgo de tener niveles demasiado bajos de glucosa en sangre (hipoglucemia). Los signos de niveles demasiado bajos de glucosa en sangre incluyen:

- temblor, sudoración, sensación de mucha ansiedad o confusión o latidos acelerados del corazón
- hambre excesiva, dolor de cabeza

Su médico le indicará cómo tratar los niveles bajos de glucosa en sangre y qué hacer si tiene alguno de los signos citados anteriormente. Si tiene síntomas de niveles bajos de glucosa en sangre, tome comprimidos de glucosa, tome un tentempié con alto contenido en glucosa o beba un zumo de fruta. Mida sus niveles de glucosa si es posible y descanse.

Infecciones del tracto urinario, observadas frecuentemente

Los signos de una infección del tracto urinario son:

- sensación de quemazón al orinar
- orina con aspecto turbio
- dolor en la pelvis o en la parte media de la espalda (cuando los riñones están infectados)

La urgencia para orinar u orinar con más frecuencia se pueden deber a la forma en la que actúa este medicamento, pero dado que también pueden ser signos de una infección del tracto urinario. Si experimenta un aumento de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

Pérdida de líquidos corporales (deshidratación), observada con poca frecuencia

Los signos de deshidratación no son específicos, pero pueden incluir:

- sed poco habitual
- vahído o mareo al levantarse
- desmayo o pérdida de la consciencia

Otros efectos adversos mientras se toma Glyxambi:

Observados con frecuencia

- infecciones genitales por hongos, como candidiasis
- inflamación de la nariz o de la garganta (nasofaringitis)
- tos
- orinar más de lo normal o necesidad de orinar con más frecuencia
- picor (prurito)
- erupción cutánea
- enzima amilasa aumentada en sangre
- enzima lipasa pancreática aumentada

Observados con poca frecuencia

- esfuerzo o dolor al vaciar la vejiga
- los análisis clínicos en sangre pueden mostrar cambios en los niveles de grasas en la sangre, un incremento en la cantidad de glóbulos rojos (incremento en el hematocrito) y cambios relacionados con la función de los riñones (descenso en la tasa de filtración glomerular e incremento en la creatinina sanguínea)

Observados raramente

- dolor en la boca

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- ampollas en la piel (penfigoide buloso)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Glyxambi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el embalaje está dañado o muestra indicios visibles de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Glyxambi

- Los principios activos son empagliflozina y linagliptina. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de empagliflozina y 5 mg de linagliptina.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: manitol (E421), almidón pregelatinizado (de maíz), almidón de maíz, copovidona, crospovidona, talco y estearato de magnesio.
Película de recubrimiento: hipromelosa, manitol (E421), talco, dióxido de titanio (E171), macrogol 6000 y óxido de hierro amarillo (E172)
- Los principios activos son empagliflozina y linagliptina. Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de empagliflozina y 5 mg de linagliptina.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: manitol (E421), almidón pregelatinizado (de maíz), almidón de maíz, copovidona, crospovidona, talco y estearato de magnesio.
Película de recubrimiento: hipromelosa, manitol (E421), talco, dióxido de titanio (E171), macrogol 6000 y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Glyxambi 10 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película son de color amarillo pálido con forma de arco triangular, de caras planas y con borde biselado. Están grabados con la inscripción “10/5” en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra. Cada cara del comprimido mide 8 mm de longitud.

Los comprimidos de Glyxambi 25 mg/5 mg comprimidos recubiertos con película son de color rosa pálido con forma de arco triangular, de caras planas y con borde biselado. Están grabados con la inscripción “25/5” en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra. Cada cara del comprimido mide 8 mm de longitud.

Glyxambi está disponible en blísters unidos perforados de PVC/PVDC/aluminio.

Los tamaños de envase son 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1, y 100 x 1 comprimido recubierto con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase en su país.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

Francia

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.,
Tel: +351 21 313 53 00

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 1 661 4377

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: +39 05 5425 71

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 1256 315 000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.